

bg

## Hiperpotasemia por bloqueadores del sistema renina-angiotensina

La hiperpotasemia (cifras de potasio en sangre de más de 5,5 mmol/L), con o sin alteración de la función renal, es frecuente y puede dar lugar a complicaciones graves, como parálisis, arritmias y paro cardíaco. Se ha descrito en un 1 a 10% de los pacientes ingresados y es uno de los principales efectos adversos de medicamentos en pacientes hospitalizados. Además, puede pasar desapercibida y puede ocasionar paro cardíaco sin síntomas previos.<sup>1</sup>

En los últimos años el número de casos de hiperpotasemia en servicios de urgencias u otros ha aumentado mucho, como consecuencia del incremento del uso de fármacos que la pueden ocasionar.

En los años noventa numerosos ensayos clínicos mostraron la eficacia de los fármacos inhibidores del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona [IECA, antagonistas de la angiotensina II (ARA II) y diuréticos antagonistas de la aldosterona], y de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, solos o combinados, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Estos avances han motivado un fuerte aumento de la prescripción de los fármacos citados.<sup>2</sup> En los ensayos clínicos la incidencia de hiperpotasemia causada por estos fármacos ha sido en general relativamente baja. Sin embargo, en la práctica clínica real, en la que los pacientes tratados son más heterogéneos y el seguimiento clínico suele ser menos riguroso, se ha documentado un riesgo importante de hiperpotasemia grave.

### Eficacia

Los resultados del ensayo clínico RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) mostraron

que en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a grave tratados con IECA, la adición de **espironolactona** a dosis bajas (25 mg al día) reduce la mortalidad y la frecuencia de ingresos por empeoramiento de la enfermedad; además, mejora los síntomas.<sup>3</sup> Tras su publicación, hace 10 años, la prescripción de espironolactona aumentó considerablemente y de manera paralela han aumentado los casos de hiperpotasemia atendidos en servicios de urgencias.<sup>4</sup> Estos datos pusieron de manifiesto las diferencias entre los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y los de la práctica habitual.<sup>5</sup> De hecho, en diferentes cohortes de pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con espironolactona, se ha visto que la incidencia de hiperpotasemia y de insuficiencia renal es más elevada de lo que se había observado en el ensayo.<sup>6</sup> Comparados con los de los ensayos clínicos, los pacientes de la práctica clínica son mayores, muchos reciben IECA, o bien tienen un grado de deterioro de la función renal que desaconseja el uso de espironolactona.<sup>7</sup> Estos hechos resaltan la necesidad de seleccionar cuidadosamente a los pacientes a los que se va a prescribir espironolactona.

En pacientes con disfunción ventricular secundaria a infarto de miocardio, la **eplerenona**, otro diurético antagonista de la aldosterona similar a la espironolactona, reduce la morbilidad.<sup>8</sup> Aunque se ha sugerido que produciría menos efectos adversos que la espironolactona, también puede ser causa de insuficiencia renal e hiperpotasemia grave. Además, es más cara.

En varios ensayos clínicos se ha visto que el bloqueo del sistema renina-angiotensina con un **IECA** o un **ARA II** reduce la morbilidad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial,<sup>9</sup> insuficiencia cardíaca,<sup>10</sup> tras un infarto de miocardio<sup>11</sup> y en pacientes con riesgo cardiovascular

elevado sin insuficiencia cardíaca.<sup>12</sup> También puede retrasar la progresión de la nefropatía diabética<sup>13</sup> y por otras causas.<sup>14</sup> Los datos referentes a los IECA son más sólidos que los referentes a los ARA II, los cuales no se han mostrado más eficaces que los IECA. Los resultados de estudios recientes no justifican la sustitución de un IECA por un ARA II, ni tampoco añadir este último a un IECA si el IECA es bien tolerado. Para los pacientes que no toleran el IECA, los ARA II pueden ser una alternativa, pero quizás menos eficaz. En pacientes con riesgo cardiovascular elevado (enfermedad cardiovascular o diabetes avanzada) que no toleran los IECA, el tratamiento con un ARA II (telmisartán) reduce la presión arterial, lo que ocasiona síntomas más frecuentes de hipotensión pero no se acompaña de una reducción significativa de la morbilidad cardiovascular.<sup>15</sup> No se ha demostrado que los ARA II sean eficaces para la prevención secundaria del ictus.<sup>16</sup>

**La combinación de un IECA y un ARA II** se asocia a una incidencia más alta de efectos adversos.<sup>17,18</sup> En pacientes con enfermedad renal crónica, la combinación de un IECA y un ARA II reduce más la proteinuria que cada uno de los fármacos por separado,<sup>19</sup> pero se puede asociar a más hiperpotasemia. El ensayo clínico ONTARGET estudió a más de 25.000 pacientes de riesgo cardiovascular (con enfermedad cardiovascular o diabetes y afectación de órganos diana) sin insuficiencia cardíaca; el tratamiento combinado con un IECA y un ARA II, comparado con un IECA o bien un ARA II solos, se asoció a un empeoramiento de la función renal.<sup>20</sup>

Recientemente se ha comercializado el **aliskireno**, el primer inhibidor de la renina, de administración por vía oral. En ensayos clínicos, la combinación de aliskireno y valsartán se ha asociado a hiperpotasemia en un 4% de los pacientes tratados, frente a un 2% de los tratados con cada fármaco por separado.<sup>21</sup>

## Incidencia y factores de riesgo de hiperpotasemia

La hiperpotasemia por fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona es más frecuente y grave de lo que se había estimado inicialmente. En una serie de pacientes ingresados con hiperpotasemia, el tratamiento farmacológico se consideró responsable de un 63% de los casos. Se ha descrito que en atención primaria un 10% de los pacientes presentan hiperpotasemia durante el primer año de tratamiento con un IECA o un ARA II. Además, estos fármacos serían responsables de un 10 a 38% de los ingresos hospitalarios por hiperpotasemia.<sup>22,23</sup>

En diferentes estudios se han identificado varios factores de riesgo de hiperpotasemia en pacientes tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (véase la tabla 1). El riesgo es especialmente elevado en pacientes con **insuficiencia renal**, los de **edad avanzada** y los **diabéticos**. Sin embargo, en pacientes no diabéticos con nefropatía hipertensiva tratados con IECA, el riesgo de hiperpotasemia es bajo, sobre todo si la tasa de filtrado glomerular inicial y

**Tabla 1. Factores de riesgo de hiperpotasemia en pacientes tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.**

- Edad avanzada (>75 años).
- Insuficiencia renal crónica (creatinina  $\geq$  2 mg/dL).
- Diabetes *mellitus*.
- Descompensación de una insuficiencia cardíaca congestiva.
- Hipovolemia.
- Enfermedad tubulointersticial renal aguda o crónica (nefropatía diabética, trasplante renal, lupus eritematoso sistémico, amiloidosis, anemia drepanocítica, obstrucción de vías urinarias).
- Potasio  $\geq$  5 mmol/L.
- Fármacos:
  - Dosis altas de IECA o ARA II, o la combinación de ambos tipos de fármacos.
  - Espironolactona junto con los anteriores en pacientes con insuficiencia cardíaca.
  - AINE (incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2), bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, digoxina, inmunosupresores (ciclosporina, tacrólimo), heparina, antifúngicos imidazólicos, diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, eplerenona, amilorida, triamtereno), trimetoprim, pentamidina.
- Suplementos de potasio:
  - Sustitutos de la sal (que contienen potasio).
  - Hierbas: alfalfa (*Medicago sativa*), cola de caballo (*Equisetum arvense*), diente de león (*Taraxacum officinalis*), ortiga verde (*Urtica dioica*), zumo de nono (*Morinda citrifolia*), hierbas que contienen glucósidos digitálicos y análogos (lirio del valle, ginseng de Siberia, espino blanco (*Crataegus oxyacantha*)).
  - Fruta: naranja, melón, plátano, kiwi, tomate, frutos secos.

durante el seguimiento es  $>40$  mL/min.<sup>24</sup> También aumenta el riesgo en caso de descompensación de una insuficiencia cardíaca, en situaciones de hipovolemia, y en los pacientes tratados con otros fármacos que pueden aumentar las concentraciones de potasio, como los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos o los AINE, entre otros. El cuadro se desarrolla con mayor rapidez en pacientes con dos o más factores, y depende en gran parte del nivel preexistente de potasio en suero.<sup>25</sup>

Los resultados de numerosos estudios en pacientes ingresados confirman la elevada frecuencia de hiperpotasemia grave de causa farmacológica.<sup>26-28</sup> En la mayoría de los casos se identificaron factores contributivos que habían favorecido la aparición del cuadro, como insuficiencia renal crónica (IRC), diabetes o deshidratación. Casi en la mitad de los casos la hiperpotasemia había sido provocada o agravada por la toma de por lo menos un fármaco. Los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron un IECA o un ARA II (en más de un 60% de los casos), la espironolactona (40%) o la combinación de los dos; más de un 20% de los pacientes recibía un suplemento de potasio.

Los resultados de un estudio retrospectivo reciente confirman que la IRC incrementa el riesgo de hiperpotasemia, y que ésta aumenta la mortalidad en el día siguiente.<sup>29</sup> En un estudio en más de 245.000 personas de edad avanzada, los principales predictores de hiperpotasemia fueron la presencia de IRC y el tratamiento con IECA o con ARA II. Tanto en los pacientes con IRC como en

los que no la presentaban, la hiperpotasemia se asoció a más mortalidad. La vigilancia estrecha de los niveles séricos de potasio en los pacientes con factores de riesgo de hiperpotasemia puede reducir su incidencia, así como sus complicaciones (véase la tabla 2).<sup>22,30</sup>

## Conclusiones

En los últimos años el aumento del uso de fármacos inhibidores del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona ha determinado un incremento de la incidencia de hiperpotasemia. El riesgo de hiperpotasemia es especialmente elevado en los pacientes de edad avanzada, los que tienen deterioro de la función renal o diabetes, y los que toman combinaciones de fármacos que pueden causar hiperpotasemia. En estos pacientes es necesario vigilar con frecuencia la función renal y las concentraciones séricas de potasio, con el fin de evitar los ingresos en el hospital y los trastornos cardíacos o musculares graves. Para prevenir la hiperpotasemia en pacientes tratados con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, hay que utilizar dosis bajas de estos fármacos, evitar los suplementos de potasio e identificar los factores de riesgo de hiperpotasemia.

Desafortunadamente, no obstante, en nuestro medio no disponemos de datos sobre el riesgo de hiperpotasemia por fármacos, y en particular por inhibidores del sistema renina-angiotensina-

**Tabla 2. Recomendaciones para los pacientes con riesgo de hiperpotasemia asociada al uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.**

- Hay que examinar regularmente el **ionograma** y la **función renal**, y calcular el filtrado glomerular. El riesgo aumenta sustancialmente si el filtrado es  $<30$  mL/min o cuando la creatinina es  $>2,5$  mg/dL.
- Se recomienda suspender, si es posible, la administración de **fármacos** que interfieren con la secreción de potasio (ciclosporina, tacrólimo, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, heparina, antifúngicos imidazólicos), y de AINE (incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2). Hay que preguntar por la ingesta de **hierbas** (como alfalfa, diente de león, y las que contienen glucósidos cardiotónicos) (véase la tabla 1).
- Se aconseja una **dieta baja en potasio**, y evitar los suplementos de potasio y los sustitutos de la sal con potasio.
- Se recomienda un **diurético tiacídico** (o un diurético de asa si el filtrado glomerular es  $<30$  mL/min).
- Hay que prescribir **bicarbonato sódico** a los pacientes con insuficiencia renal crónica para corregir la acidosis metabólica.
- Hay que iniciar el tratamiento con IECA o ARA II a **dosis bajas**. Se recomienda determinar los niveles de potasio una semana después y en caso de que se incrementen las dosis de estos fármacos.
- No se deben superar las dosis recomendadas de espironolactona y eplerenona (25-50 mg al día). Si se opta por un tratamiento combinado con un IECA o un ARA II, la dosis de espironolactona debe ser de hasta 25 mg al día; estas combinaciones no se deben utilizar si el filtrado glomerular es de  $<30$  mL/min.
- Si el nivel de potasio en suero llega a 5,5 mmol/L, hay que reducir la dosis del fármaco; si el paciente toma alguna combinación de un IECA, ARA II y un diurético como la espironolactona, se debe suspender el tratamiento con uno de ellos y volver a determinar el potasio sérico.
- Si a pesar de todas las medidas descritas anteriormente el potasio es  $\geq 5,5$  mmol/L, se debe suspender el tratamiento con estos fármacos.

aldosterona, en pacientes que son atendidos en urgencias o son ingresados en el hospital. La realización de un estudio para evaluar la incidencia, la gravedad y los factores de riesgo asociados a la hiperpotasemia por estos fármacos permitiría cuantificar el problema en nuestro medio con más exactitud y poder hacer recomendaciones precisas con el fin de evitarlo.

## Bibliografía

- Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, Seckl JR. BMJ 2009; 339:1019-24.
- Montero Corominas D, García del Pozo J, de Abajo FJ. AGEMED 2009.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86455>
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709-17.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=46747>
- Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. N Engl J Med 2004;351:543-51.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=71064>
- McMurray JJV, O'Meara E. N Engl J Med 2004;351:526-28.
- Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. J Am Coll Cardiol 2003;41:211-14.
- Ko DT, Juurlink DN, Mamdani MM, et al. J Cardiac Failure 2006;12 :205-10.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. N Engl J Med 2003;348:1309-21. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=65614>
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. BMJ 2008;336:1121-23.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=82935>
- Krum H, Abraham WT. Lancet 2009;373:941-55.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85474>
- Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Arch Intern Med 2006;166:787-96.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145-53.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=48902>
- Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al. Am Heart J 2008;155:791-805.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Lancet 2005; 366:2026-33.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75645>
- The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Lancet 2008;372:1174-83.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=84043>
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al, for the PROFESS Study Group. N Engl J Med 2008;359:1225-37.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=83982>
- Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Arch Intern Med 2007;167:1930-36.
- Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Ann Intern Med 2009;151:861-71.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Ann Intern Med 2008;148:30-48.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81944>
- Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al, on behalf of the ONTARGET Investigators. Lancet 2008;372:547-53.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=83789>
- Birkenhäger W, Staessen JA. Lancet 2007;370:195-96.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80610>
- Palmer BF. N Engl J Med 2004;351:585-92.
- Amir O, Hassan Y, Sarri A, Awaisu A, Aziz NA, Ismail O. Pharm World Sci 2009;31:387-93.
- Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, et al, for the African American Study of Hypertension and Kidney Disease Collaborative Research Group. Arch Intern Med 2009;169:1587-94.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86844>
- Indermitte J, Burkhalter S, Drewe J, Krähenbühl S, Hersberger KE. Drug Safety 2007;30:71-80.
- Anónimo. Rev Prescrire 2007;27(289):827.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81444>
- Onno C, Régnon H, Lagarde L, et al. Thérapie 2007; 62:55-60.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81193>
- Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Q J Med 2007;100:591-96.
- Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. Arch Intern Med 2009; 169:1156-62.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86121>
- Galve E. Med Clin (Barc) 2008;130:30-34.

**Director** Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

**Comité de redacción** C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

**Comité editorial** JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català  
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es). La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 18€; extranjero 25,36\$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).



Centro Colaborador de la OMS  
para la Investigación y la Formación  
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.